

Myeloide Reaktionen erwachsener

Mäuse nach Zufuhr

von zellfreiem Tumoreiweiß

Manfred Zagel

Druck : Anneliese Schubert, München 5, Corneliusstraße 21, Telefon 221777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. Walter BÜNGELER

MYELOIDE REAKTIONEN ERWACHSENER MÄUSE
NACH ZUFUHR
VON ZELLFREIEM TUMOREIWEISS



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Zagel

aus Coburg

München 1959

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. Walter BÜNGELER

Dekan: Professor Dr. Kurt KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 30.6.1959

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Für die großzügige Möglichkeit des experimentellen Arbeitens sowie für die freundliche Übernahme des Referates bin ich meinem verehrten Chef, Herrn Professor Dr. med. Walter BÜNGELER, zu besonderem Dank verpflichtet.

Auch Herrn Dr. med. A. GEORGII, dem wissenschaftlichen Assistenten des Pathologischen Instituts, danke ich für die Unterstützung, die er mir im Verlauf dieser Arbeit zuteil werden ließ.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
A EINLEITUNG:	11
1) Echte experimentelle Virus (?) -Leukosen bei neugeborenen Mäusen.	
2) Unmöglichkeit der Leukämieerzeugung bei erwachsenen Mäusen.	
3) Die Virusätiologie der Leukämie (Graffi).	
4) Leukämoide Reaktionen im Zusammenhang mit malignen transplantablen Tumoren und Eiweißintoxikation.	
5) Die Wirkung dauernder Tumoreiweißzufuhr.	
B MATERIAL UND METHODIK:	13
1) Tumorstamm.	
2) Ascitesgewinnung.	
3) Die Herstellung der Filtrate.	
4) Tiermaterial und Technik der Filtratinjektion.	
5) Versuchsdauer.	
6) Tierzahl.	
7) Sektionstechnik und histologische Arbeitsweise.	
C ERGEBNISSE:	16
1) Makroskopische Befunde.	
2) Peripheres Blutbild.	
3) Mikroskopische Befunde.	

	Seite
D DISKUSSION:	25
1) Besprechung der Hauptbefunde.	
2) Erörterung ähnlicher Befunde im Zusammenhang mit Amyloidose- u.a. Versuchen.	
3) Übereinstimmung mit den Bildern bei tumortragenden Tieren.	
4) Echte Myelosen durch ein virusartiges Agens im Tumorfiltrat (Graffi).	
5) Reaktive Leukosen nach unspezifischer Eiweißvergiftung; ähnliche Genese bei den eigenen myeloiden Reaktionen.	
E ZUSAMMENFASSUNG.	30
F LITERATURVERZEICHNIS.	31

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Abb. 1. Mesenchymale Aktivierung, Parenchymzellaktivierung und schwere Amyloidose der Leber nach 121 tägiger Behandlung.	17
Abb. 2. Myeloide Reaktion und Amyloidose der Leber, Tumoreiweißbehandlung von 78 Tagen.	18
Abb. 3. Myeloide Reaktion und Amyloidose der Leber. Ausschnitt aus dem vorigen Bild.	19
Abb. 4. Myeloide Reaktion der Milz nach 26-tägiger Behandlung.	21
Abb. 5. Schwere perifollikuläre, periarterielle Pulpaamyloidose der Milz nach 26-tägiger Tumoreiweißbehandlung.	22
Abb. 6. Schwerste Amyloidschrumpfniere und Nephrose mit perivaskulären Zellinfiltraten nach 121-tägiger Behandlung.	24
Abb. 7. Myeloide Reaktion der Leber ohne gleichzeitige Amyloidose nach 81-tägiger Tumoreiweißbehandlung.	27
Tab. 1. Zahl der Tiere und ihre Todesart, aufgeteilt nach ihrer Versuchszeit.	15
Tab. 2. Zeitliches Auftreten der Erythropoese (in der Milz), der mesenchymalen Aktivierung und der myeloiden Reaktionen, aufgeteilt nach den beiden verwendeten Tierstämmen.	20
Tab. 3. Zeitliches Auftreten von Amyloid in Leber, Milz und Niere.	22

MYELOIDE REAKTIONEN ERWACHSENER MÄUSE NACH ZUFUHR VON ZELLFREIEM TUMOREIWEISS

EINLEITUNG

Die Möglichkeit, eine experimentelle Leukose beim Säugetier durch einmalige Injektion zellfreier Gewebsfiltrate von Tumoren in neugeborene Mäuse auszulösen, hat zahlreiche neue Fragestellungen zur Ätiologie der Leukosen aufgeworfen (GROSS; GRAFFI; GEORGII; STEWART; FRIEND; SCHWARTZ). Inzwischen wurde gezeigt, daß diese Leukosen echte myeloische Leukämien sind, mit einer systemartig auftretenden hyperplastischen Myelopoese, die sich von den Tumoren, deren Filtrat übertragen wurde, biologisch und morphologisch unterscheiden (GEORGII). Die einmalige Injektion solcher leukämogener Gewebsfiltrate in erwachsene Mäuse bleibt wirkungslos (GRAFFI; GEORGII). GRAFFI hat aus diesen Befunden ein virusartiges Agens in den Impftumoren angenommen, das seine leukämogene Wirkung nur bei Übertragung auf neugeborene Tiere nach langer Latenzzeit entfalten kann. Bei tumortragenden Tieren wurde verschiedentlich über extramedulläre Blutbildung in Leber und Milz berichtet, die dem histologischen Befund einer echten Leukose ähnlich sind (MÜHLBOCK) oder als ausgesprochen leukämoide Reaktionen bezeichnet werden (LEWIS u.a.; BATEMANN; PARSONS; RICHARDSON; BORSOS-NACHTENBEL; KOPASSY; LAPIS; KÜHL). Auch bei Mäusen mit dem Impfsarkom Sa I (LANDSCHÜTZ), mit dessen zellfreiem Tumorfiltrat GRAFFI Leukosen durch Injektion in neugeborene Mäuse erreichen konnte, zeigte sich histologisch in der Leber nach mehreren Wochen ein leukämoides Bild (GEORGII).

Schon früher gelang es BÜNGELER, durch Fremdeiweißzufuhr die Myelo- und Lymphopoese beim Kaninchen zu steigern. MERKEL und DONTENWILL konnten diese Befunde an Mäusen bestätigen. Diese Möglichkeit wie auch die Leukämieerzeugung durch chronische Fremdeiweißzufuhr beim Kaninchen (PENTIMALLI) lassen neben den erwähnten leukämoiden Bildern bei tumortragenden Tieren an eine unspezifische **Eiweißintoxikation** als Ursache der Leukämie denken.

In vorliegenden Versuchen soll deshalb untersucht werden, welche Veränderungen das zellfreie Tumoreiweiß einer Geschwulst (das bei neugeborenen Tieren leukämogen wirkt) bei erwachsenen Mäusen im Dauerversuch bewirken kann.

MATERIAL UND METHODIK

Ausgangsmaterial für die Eiweißgewinnung war das oben erwähnte polymorphzellige Mäusesarkom Sa I (LANDSCHÜTZ), das in der Ascitesform gehalten wurde. Gewählt wurde dieser Tumor wegen der von ihm bekannten echten leukämogenen Eigenschaft und wegen der beobachteten myeloiden Reaktion seiner Trägiertiere.

Der Tumor wurde weitgehend auf institutseigenen Agnes - Blum-Inzuchtmäusen gehalten. Spätestens 10 Tage nach der intraperitonealen Überimpfung wurde mit 0,5 ccm steril entnommenem Ascites weitertransplantiert. Dabei bleibt ein dickflüssiger, sämiger, nicht fadenziehender Ascites erhalten, der pro Maus ungefähr 2 bis maximal 5 ccm beträgt. Tiere mit Sekundärinfektionen oder solche mit hämorrhagischem Ascites kamen nicht zur Verwendung. Gewöhnlich wurden etwa 15 - 25 tumortragende Tiere benützt, um das Filtrat zu bereiten.

Die Methodik der Filtratgewinnung gleicht der, wie sie für die Leukämieerzeugung verwendet wird (GRAFFI; GEORGII): Die steril entnommene Sarkom-Ascitesflüssigkeit wurde im Volumenverhältnis 1:4 mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und in der Kälte für 15 Minuten bei 4500 U/min zentrifugiert. Der Zentrifugatüberstand wurde mittels Wasserstrahlpumpe mehrmals durch Schott'sche Glasfilter der Größen G_2 und G_3 und schließlich zur Erreichung völliger Zellfreiheit durch G_4 -Filter (Porenweite kleiner als 5 μ) geschickt. Die Filtration des Zentrifugatüberstandes bereitete trotz Vorfiltration in den Filtergrößen G_2 und G_3 oft erhebliche Schwierigkeiten. Diese Filtrationsfähigkeit hängt von der individuellen Viskosität des Tumors ab. Häufig mußte deshalb durch Zugabe von Hyaluronidase (Kinetin, Schering) zum Zentrifugatüberstand dessen Viskosität verringert werden. Es genügte die Zugabe von 1 Tbl. Kinetin zu 50 ccm verdünnten Überstandes zur Erreichung einer optimalen Durchlaufgeschwindigkeit. Durch diese Auflösung saurer Mucopolysaccharide

wurde der ph-Wert stark ins saure Milieu verschoben. Deshalb und zur Stabilisierung ihrer Aktivität wurden die Filtrate in diesen Fällen gepuffert. Der normale ph-Wert des Ascites von ph 6,3 wurde durch Titration mit n/10 NaOH auf ph 7,2 eingestellt und danach mit Phosphatpufferlösung nach Sörensen (primäres Kaliumphosphat KH_2PO_4 + sekundäres Natriumphosphat Na_2HPO_4) versetzt; dabei wurde im Verhältnis 1:3 mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und der sterile Puffer als 4. Verdünnungsanteil zugegeben. Für die Filtration wurden teilweise anstelle der Schott'schen G_4 -Glasfilter auch Seitz'sche Entkeimungslaboratoriumsfilter (EK-Schichten Größe 6 nach Uhlenhuth und Manteufel, geschlossene Ausführung) benutzt; sie wurden gleichzeitig im Druckbetrieb (Stickstoffdurchblasung) mit einem Höchstdruck von etwa 1,5 atü und im Saugbetrieb (Wasserstrahlpumpe) verwendet. Die Ausführung des gesamten Arbeitsganges erfolgte bei Zimmertemperatur, mit eisgekühlten Lösungen und Geräten; die Dauer eines Arbeitsganges betrug zwischen 45 und 90 Minuten. Das fertige zellfreie Tumorfiltrat wurde in 5 ccm großen verschlossenen, sterilen Fläschchen bei Temperaturen um etwa -16 Grad C in der Kühltruhe aufbewahrt und bis zu 3 Wochen nach seiner Herstellung verwendet.

Als Tiermaterial wurden 39 ausgewachsene, 18 - 22 g schwere weiße Mäuse des institutseigenen Agnes-Bluhm-Inzuchtstammes (= AB-Stamm) und 20 Tiere des Rockefeller-Inzuchtstammes einer hiesigen Zuchtanstalt verwendet. Den Tieren wurde täglich außer Sonntag eine Dosis von 0,5 ccm des eingefroren aufbewahrten Sa I - Filtrates subcutan in die Rückenhaut injiziert; zweimal mußten die Injektionen tageweise unterbleiben, weil das Filtrat vorübergehend ausgegangen war. Ernährt wurden die Tiere mit einem institutsüblichen Standardfutter: 65% Hafer, 30% Weizen, 5% Garnelen, dazwischen Grünfutter und Karotten; Wasser ad libidum.

Die Versuchsdauer betrug bis zu 135 Tagen; der größere Teil der Mäuse war zwischen 61 und 90 Tagen im Versuch (vgl. Tabelle 1). Vereinzelt sind Tiere direkt nach der Injektion gestorben (anaphylaktischer Schock ?), sehr wenige sind spontan gestorben, die meisten wurden in bestimmten Abständen getötet (Tabelle 1).

Tierzahl	Todesart	Versuchsdauer in Tagen				Gesamt - zahl
		bis 30	bis 60	bis 90	über 90	
	Injekt. folge	10	3	1	1	15
	Spontan	2	1	1	1	5
	Getötet	7	1	27	4	39
	Gesamt-zahl	19	5	29	6	<u>59</u>

Tabelle 1: Zahl der Tiere und ihre Todesart, aufgeteilt nach ihrer Versuchszeit.

Untersucht und ausgewertet wurden insgesamt 59 Tiere (vgl. Tabelle 1). Bei der Sektion wurden Leber, Milz, Halslymphknoten, Knochenmark der Lendenwirbelsäule und Niere für die histologische Untersuchung entnommen. Fixiert wurde das Material in Susa und Formalin. Nach Einbettung in Paraffin wurden die Schnittpräparate mit Hämalaun-Eosin gefärbt; in einzelnen Fällen wurden Fettfärbungen (Sudan III/IV) von Leber und Niere, Amyloidfärbungen (Methylviolett und Kongorot) von Leber, Milz und Niere ausgeführt. Auf eine fortlaufende hämatologische Untersuchung wurde im Rahmen dieser Untersuchungen verzichtet. Von der Hälfte der Tiere wurde bei der Tötung ein Blutbild angefertigt und die periphere Leukocytenzahl bestimmt.

ERGEBNISSE

Wegen der unterschiedlichen Versuchsergebnisse muß die Aufgliederung der Versuchstiere genauer ausgeführt werden. Die 39 Agnes-Bluhm (AB)-Mäuse zeigten wesentlich stärkere Befunde als die 20 Rockefeller-Mäuse. Auf dieses Verhalten deutete bereits der unterschiedliche Allgemeinzustand der Tiere während des Versuchs hin. Bei den AB-Mäusen verschlechterte sich mit zunehmender Versuchsdauer der körperliche Allgemeinzustand. Bei einem hohen Prozentsatz dieser Tiere ließen Vitalität und Freßlust nach und das Fell wurde struppig. Demgegenüber machten die Rockefeller-Mäuse, obwohl sie fast alle über 80 Tage mit Tumoreiweiß behandelt worden waren, äußerlich keinen kranken Eindruck. Ihr Verhalten war unauffällig und das Fell war bis zuletzt glatt und glänzend.

Diese Befunde decken sich weitgehend mit Sektionsbefund und histologischen Untersuchungsergebnissen.

Makroskopisch zeigte kein Fall der beiden Versuchsreihen Befunde einer generalisierten Systemerkrankung im Sinne einer echten Leukose. Leber und Milz waren in der ersten Versuchshälfte meist sehr blutreich, jedoch nicht vergrößert. Auch die Lymphknoten blieben normal groß. Knochenmark und Nieren waren makroskopisch unauffällig. In der zweiten Versuchshälfte fiel bei den AB-Mäusen die allgemeine Blässe der Organe, besonders der Nieren, auf. Leber und Milz waren eher verkleinert. Die Rockefeller-Mäuse ließen auch in der zweiten Versuchshälfte nur eine unterschiedlich starke allgemeine Hyperämie erkennen. Die Milz war in 2 Fällen ausgesprochen tumorförmig vergrößert, im übrigen nur mäßig geschwollen. Die Lymphknoten erschienen bei manchen Tieren etwas hyperplastisch.

Die mikroskopische Untersuchung des peripheren Blutbildes ergab keine groben Verschiebungen im Bereich der myeloischen Zellreihe. Die Leukocytenwerte lagen meist zwischen 5 - 8000/cmm. Nur die beiden erwähnten Rockefeller-Mäuse mit dem Milztumor zeigten erhöhte Leuko-

cytenwerte, die mit 15850 bzw. 19350 Leukocyten/cmm noch im oberen Schwankungsbereich der Norm liegen.

Die Hauptbefunde ergaben sich bei der mikroskopischen Untersuchung der Organe. Hier wurde das unterschiedliche Verhalten der beiden verwendeten Mäusestämme am deutlichsten.

Bei den AB-Mäusen zeigte sich die schon bei der Sektion beschriebene Hyperämie der Leber während der ersten Versuchswochen. Bei 16 Tieren fiel eine Kernaktivierung und Cytoplasmavakuolisierung der Leberparenchymzellen auf. Die Kupffer'schen Sternzellen waren meist geschwollen. Nach etwa 16 Tagen Versuchsdauer kam es zu einer mesenchymalen Aktivierung von den lymphoretikulären, perivaskulären Zellhaufen aus. Sie verstärkte sich mit zunehmender Versuchsdauer (Abb. 1).

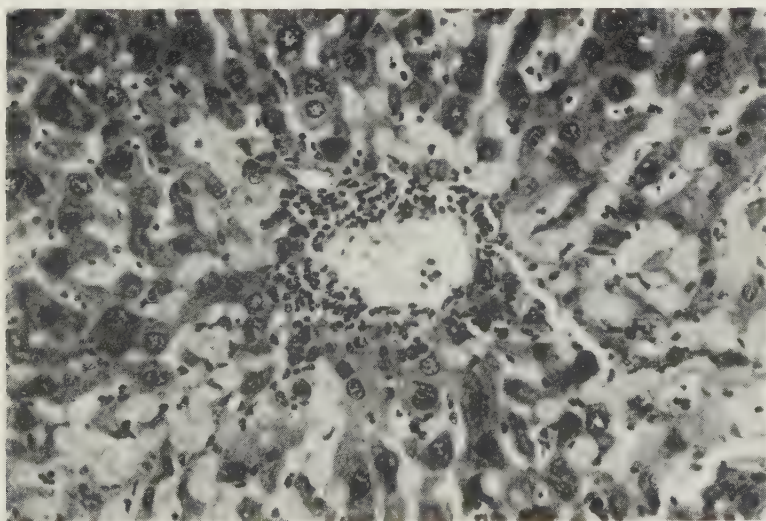


Abb. 1. Mesenchymale Aktivierung, Parenchymzellaktivierung und schwere Amyloidose der Leber nach 121 tägiger Behandlung (98 Injektionen à 0,5).
Maus 34, Leber HE, Vergr. ~ 280fach (Ok 10, Obj. 25).

Weiter kam es bei 13 AB-Tieren zu teils herdförmigen, teils diffusen histio- und myelocytären Infiltraten, wobei in den Kapillaren vorwiegend reife, perivasal vielfach unreife Zellelemente gefunden wurden (Tabelle 2, Zeile 4). Diese Befunde einer extramedullären Myelopoese der Leber waren in 6 Fällen so stark, daß das Bild einer echten Myelose vorgetäuscht wurde (Abb. 2 und 3).

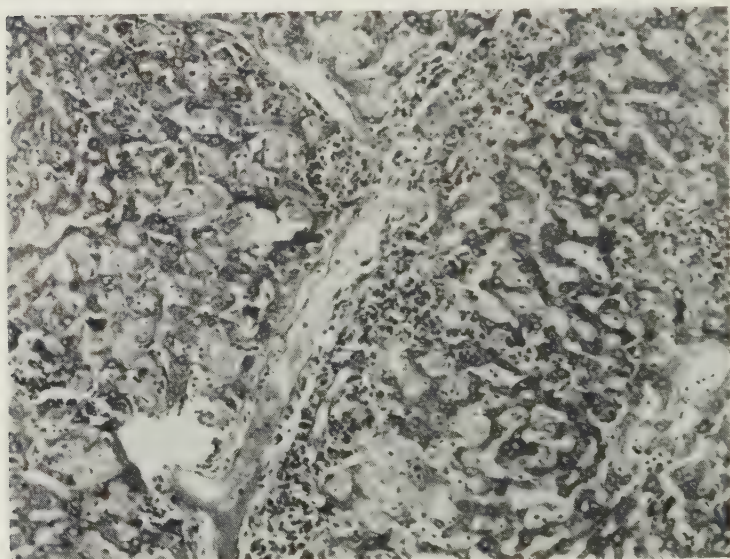


Abb. 2. Myeloide Reaktion und Amyloidose der Leber.

Tumoreiweißbehandlung von 78 Tagen (63 Injektionen)

Maus 31, Leber HE, Vergr. $\sim$ 160fach (Ok. 10, Obj. 10)

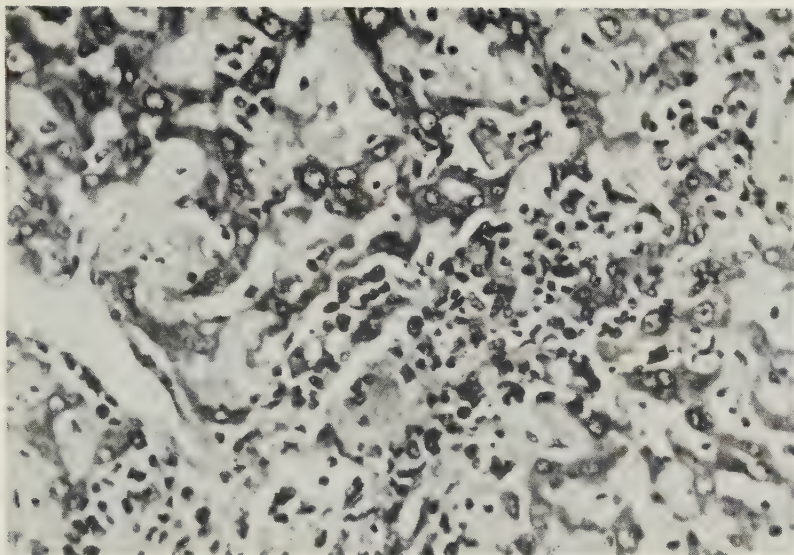


Abb. 3. Myeloide Reaktion und Amyloidose der Leber.
Ausschnitt aus dem vorigen Bild.
Vergr. ~ 410fach (Ok. 10, Obj. 25)

Die Myelopoese trat durchschnittlich nach 60 - 80 tägiger Behandlungsdauer auf, jedoch waren in einzelnen Fällen auch schon zu einem viel früheren Zeitpunkt, beispielsweise nach 19 Tagen, myeloide ähnliche Bilder zu erkennen. Gleichzeitig kam es zu einer Amyloidose der Leber, die bis zur Druckatrophie von Parenchymzellen führte (vgl. Abb. 1). Frühestes Auftreten einer Leberamyloidose war nach 26 Tagen Injektionsbehandlung (3 Tiere).

Diagnosen	Versuchsdauer in Tagen					Ins- ges.
	AB - Mäuse				Rockef. Mäuse	
	bis 30	bis 60	bis 90	über 90	bis über 80	
Erythropoese der Milz	7	-	2	-	11	20
Mesenchym. Aktivierung	5	2	1	4	6	18
Myeloide Reaktion	1	2	8	2	2	15
Ohne Befund	5	-	-	-	1	6
					Summe =	59

Tabelle 2: Zeitliches Auftreten der Erythropoese (in der Milz), der mesenchymalen Aktivierung und der myeloiden Reaktionen, aufgeteilt nach den beiden verwendeten Tierstämmen.

Bei den Rockefeller-Tieren waren die Leberveränderungen weniger eindrucksvoll. Nur die beiden Versuchstiere, die schon makroskopisch den erheblichen Milztumor aufwiesen, zeigten auch histologisch das Bild einer allerdings sehr ausgeprägten Myelopoese. Bei den übrigen Versuchstieren dieses Tierstammes fielen lediglich verstärkte retikulo-histiocytäre Infiltrate in der Peripherie der Zentralvenen auf. Teils zeigte sich auch hier eine Kernaktivierung und Cytoplasmavakuolisierung der Parenchymzellen (3 Fälle). Amyloid war in keinem Fall nachweisbar.

Die Milz der AB-Mäuse ließ anfangs neben einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Hyperämie Veränderungen im Sinne einer dichten Erythropoese erkennen (vgl. Tabelle 2). Die im wesentlichen aus Erythroblasten bestehenden roten Blutbildungsherde fanden sich vorwiegend in der roten Pulpa in der Umgebung von Knochenmarksriesenzellen. Diese waren ebenfalls zahlenmäßig deutlich vermehrt. Im

weiteren Verlauf der Injektionen zeigte sich eine zunehmende Reticulumzellhyperplasie. Die Tiere, die bereits in der Leber ein myeloideähnliches Bild boten, zeigten großenteils auch in der Milz eine extramedulläre Myelopoese mit überwiegend reifen, teilweise lochkernigen Granulocyten, aber auch unreifen Formen in der Pulpa (Abb. 4).

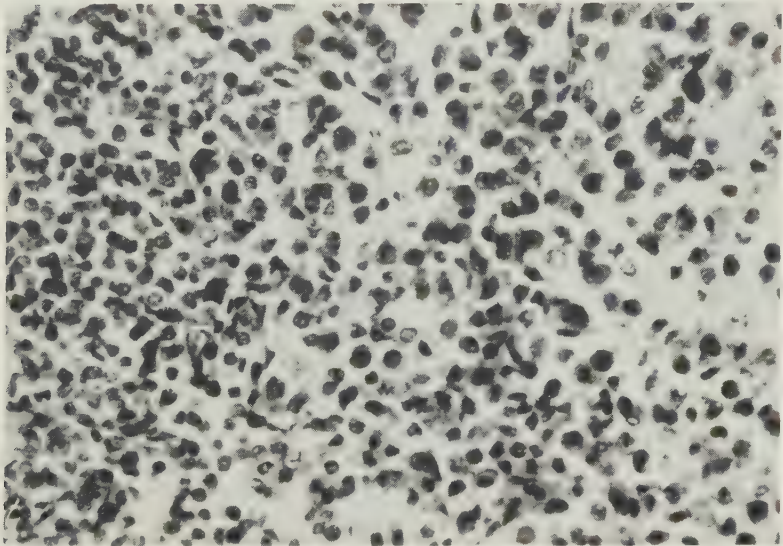


Abb. 4. Myeloide Reaktion der Milz nach 26 tägiger Behandlung (24 Injektionen à 0,5).

Maus 19, Milz HE, Vergr. ~ 730 fach (Ok. 10, Obj. 45).

Amyloid trat durchschnittlich zu einem etwas früheren Zeitpunkt auf als in der Leber, in einem Fall bereits nach 9 tägiger Versuchsdauer. Es handelt sich um perifollikuläre, periarterielle Pulpaamyloidosen (Abb. 5) mit Follikelzerstörung durch Amyloid in 8 Fällen (vgl. Tabelle 3).

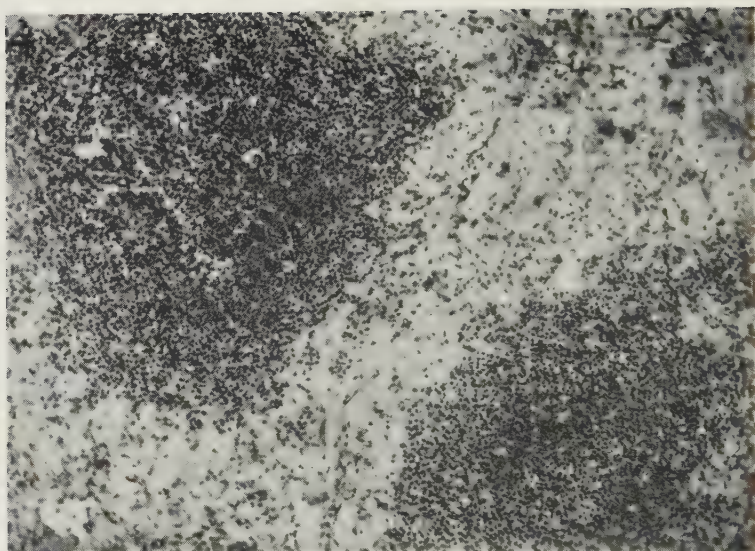


Abb. 5. Schwere perifollikuläre, periarterielle Pulpaamyloidose der Milz nach 26 tägiger Tumoreiweißbehandlung (23 Injektionen). Maus 21, Milz HE, Vergr. $\sim$ 160fach (Ok. 10, Obj. 10).

	Organ	Versuchsdauer in Tagen				Ges. Zahl der Tiere
		bis 30	bis 60	bis 90	über 90	
Zahl der	Leber	3	2	8	5	18
Tiere mit	Milz	5	3	13	6	27
Amyloid	Niere	-	-	8	4	12
in:						

Tabelle 3: Zeitliches Auftreten von Amyloid in Leber, Milz und Niere.

Die Milz der Rockefeller-Mäuse zeigte in der Mehrzahl der Fälle nur eine massive Erythropoese (vgl. Tabelle 2) mit reichlich Megakaryocyten sowie eine Retikulumzellhyperplasie. Nur bei 2 Tieren war eine beginnende leichte Amyloidose nachweisbar. Die oben erwähnten beiden Rockefeller-Mäuse mit dem ausgeprägten Milztumor zeigten in Übereinstimmung mit dem Leberbefund reichlich myeloische Blutbildungsherde (vgl. Tabelle 2, Zeile 4).

Die Halslymphknoten ergaben bei beiden Tierstämmen geringere Veränderungen. Die Lymphknotenstruktur mit den Follikeln war erhalten. In den Sinus der Markstränge kam es nach längerer Injektionsbehandlung zur mäßigen Myelopoese mit gleichzeitig vermehrter Plasmazellbildung. Daneben fand sich eine Retikulumzellvermehrung mit Endothelzellabschilferung in die Sinus. Das mikroskopische Bild des Lymphknotens von je einem Tier der beiden verwendeten Mäusestämme entsprach einer echten Myelose.

Das Knochenmark der untersuchten Lendenwirbelsäule zeigte auch in den Fällen mit der stark ausgeprägten extramedullären Myelopoese von Leber und Milz keine Veränderungen. Es handelt sich meist um ein unterschiedlich aktives Zellmark mit vorwiegend ausgereiften Granulocyten, die vielfach die Merkmale der Überalterung aufweisen (Rechtsverschiebung). Nur in 4 Fällen von AB-Mäusen war eine leichte Linksverschiebung zu erkennen. Bei einigen Versuchstieren fielen mesenchymale Zellproliferationen in der Umgebung des Periosts mit Retikulumzellen, Lymphocyten, aber auch myeloischen Zellelementen auf.

Die Niere zeigte histologisch nach einer mittleren Versuchszeit von etwa 40 - 50 Tagen fast durchweg das Bild der Eiweißnephrose. Trübe Schwellung der Tubulusepithelien und Eiweißzylinder in den Kanälchenlumina vorwiegend der Rinde waren die wesentlichen Merkmale. Bei zahlreichen Tieren traten - hauptsächlich in Kapselnähe - starke perivasale lympho-retikuläre, aber auch myelocytäre Zellinfiltrate als Zeichen der allgemeinen mesenchymalen Aktivierung auf. Fälle mit gleichzeitig auftretender starker Leber- und Milzamyloidose gingen meist auch mit Amyloidablagerungen in den Glomerulusschlingen der Niere einher (vgl. Tabelle 3). Bei 8 Ver-

suchstieren des AB-Stammes kam es zur Ausbildung einer Amyloid-schrumpfniere mit feingranulierter Nierenrinde und Stoerkschen Inseln in der Umgebung der Schrumpfbzirkel (Abb. 6). Diese Veränderungen fanden sich nie bei den Rockefeller-Mäusen.

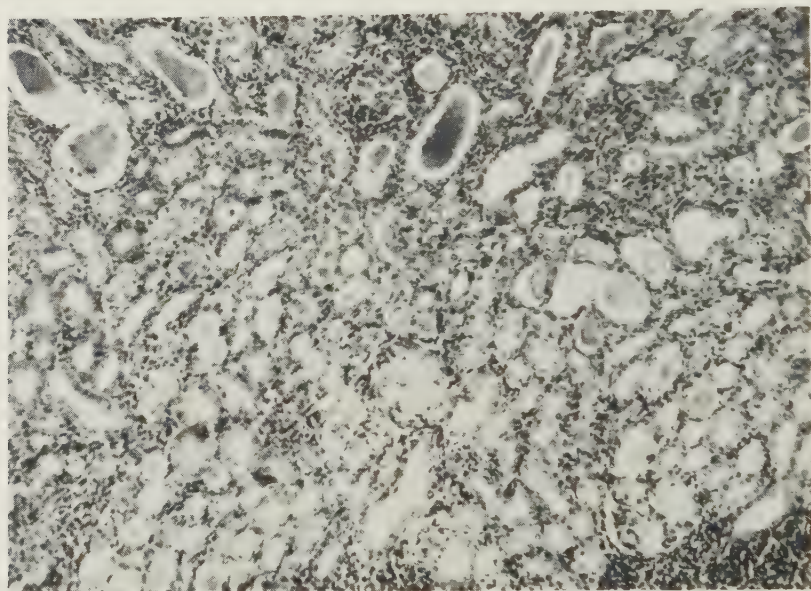


Abb. 6. Schwerste Amyloidschrumpfniere und Nephrose mit perivaskulären Zellinfiltraten nach 121-tägiger Behandlung.

Maus 34, Niere HE, Vergr. ~ 160 fach (Ok. 10, Obj. 10).

DISKUSSION

Das wichtigste Ergebnis der Untersuchungen ist eine extramedulläre Myelopoese mit teils herdförmigen, teils diffusen histio-myelocytären Infiltraten in der Leber als Folge einer langdauernden parenteralen Zufuhr zellfreien Tumoreiweißes. Diese myeloiden Reaktionen traten nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 60 - 80 Tagen auf und waren in der Mehrzahl der Fälle von unterschiedlich stark ausgeprägten Amyloidosen der Organe begleitet. Zeitlich und räumlich primär vom Amyloid betroffen erschien in gesetzmäßiger Weise die Milz, eine Feststellung, die auch von LETTERER bei seinen Nutroseversuchen besonders betont wurde. Das histologische Bild der Leber glich vielfach einer echten Myelose, konnte aber durch ein reiferes Zellbild und durch die begleitende Amyloidose davon abgegrenzt werden. Einzelne Tiere, die über 90 Tage lang im Versuch standen, zeigten oft nur kleine Myelopoeseherde, sodaß an eine partielle Rückbildung dieser Reaktionen mit zunehmender Versuchsdauer oder an eine Verdrängung durch verstärkte Amyloidablagerung gedacht werden muß (vgl. Abb. 1).

Bei fast allen Tieren fand man eine je nach Versuchszeit unterschiedlich stark ausgebildete Erythropoese der Milz sowie eine allgemeine mesenchymale Zellaktivierung, die sich besonders in der Peripherie der Leberzentralvenen und in den Milzsinus in Form von retikulo-histiocytären Infiltraten gezeigt hat. In den Lymphknoten ließ sich neben angedeuteter myeloischer Blutbildung hauptsächlich eine Retikulumzellhyperplasie als Folge der Leistungssteigerung nachweisen, ein Befund, der den Untersuchungen von MASSHOFF und RIECKERT entspricht. Auffallend waren auch die manchmal sehr dichten perivasalen lympho-retikulären und teilweise myelocytären Zellinfiltrate der Nieren an der Markrindengrenze, die vielfach mit den als Eiweiß- bzw. Amyloidnephrosen beschriebenen Nierenveränderungen einhergingen (vgl. Abb. 6). Diese Veränderungen gleichen den von LETTERER bei den Amyloidversuchen erhobenen Nierenbefunden. Knochenmark und peripheres Blutbild waren an den myeloiden Reaktionen praktisch

nicht beteiligt; es zeigte sich weder quantitativ noch qualitativ eine wesentliche Verschiebung in den einzelnen Zellanteilen. Gerade auf Grund der negativen Untersuchungsergebnisse in Knochenmark und peripherem Blutbild kann man echte myeloische Leukämien als Ausdruck einer generalisiert auftretenden Systemerkrankung mit Sicherheit ausschließen.

Die Amyloidose scheint aber keine notwendige Bedingung für eine extramedulläre Myelopoese zu sein. Verschiedentlich nachweisbare myeloische Blutbildung in Leber und Milz ohne gleichzeitige Amyloidose dieser Organe spricht gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen diesen beiden Veränderungen (Abb. 7). LETTERER weist in seinen ersten Untersuchungen über Art und Entstehung des Amyloids (1926) auch auf eine unterschiedlich stark ausgeprägte, intrakapilläre bzw. perivaskuläre "Wucherung myeloischer Zellen" in Leber und Niere hin, die er nach wiederholten intraperitonealen Caseininjektionen bei Mäusen beobachten konnte. Daß es sich dabei nicht um reaktiv entzündliche Veränderungen handeln konnte, wurde schon damals von ihm einwandfrei festgestellt.

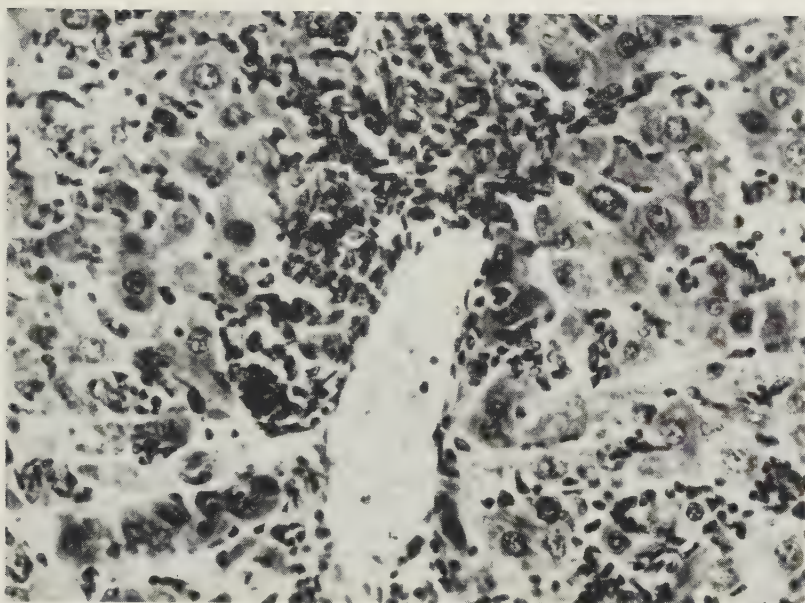


Abb. 7. Myeloide Reaktion der Leber ohne gleichzeitige Amyloidose nach 81-tägiger Tumoreiweißbehandlung.

Maus 54, Leber HE, Vergr. ~ 410 fach (Ok. 10, Obj. 25).

M.B.SCHMIDT fand follikelähnlich angeordnete lymphatische und myeloische Zellelemente in der Leber von milzexstirpierten Mäusen und führt diese Erscheinung auf eine Funktionsübernahme der Milz durch die Leber zurück. KUCZYNSKI sah myelocytäre Zellansammlungen im Gefolge abnormer Ernährungsbedingungen. Die von den genannten Autoren beschriebenen myeloiden Zellwucherungen der Leber wurden jedoch nur am Rande erwähnt und als einfache mesenchymale Zellproliferationen gedeutet. Stärke und Ausdehnung der beschriebenen Infiltrate treten im Vergleich zu den eigenen Untersuchungsergebnissen weit zurück.

Über leukämoide Reaktionen in Blut und blutbildendem Gewebe wurde verschiedentlich auch bei tumortragenden Mäusen berichtet (LEWIS;

BATEMANN; PARSONS; RICHARDSON und BORSOS-NACHTNEBEL; KOPPASSY; LAPIS; KÜHL; MÜHLBOCK). Auch Tiere mit dem weitgehend nekrotischen soliden Tumortransplantat des Sa I - Sarkoms (Landschütz) zeigten diese Befunde. (GEORGII). Als kausale Genese dieser Veränderungen wird die chronische Eiweißbelastung durch den Tumor angenommen. Somit ergab sich die Frage, ob die Ergebnisse, wie sie bei tumortragenden Tieren gefunden wurden, durch langdauernde parenterale Zufuhr des zellfrei gemachten Tumoreiweißes reproduziert werden konnten. Die eigenen Untersuchungen mit dem Landschütz'schen Sarkom-Ascitesfiltrat Sa I scheinen diese Annahme zu bestätigen; denn der Vergleich der histologischen Befunde aus dieser Versuchsreihe mit den Befunden von GEORGII am retikulo-endothelialen System von Mäusen mit dem Tumor Sa I ergibt eine völlige Übereinstimmung. Daß die Tiere des AB-Stammes in unserem Versuch quantitativ und qualitativ stärkere myeloide Reaktionen zeigten als die des Rockefeller-Stammes, obwohl diese durchschnittlich länger im Versuch waren, liegt wohl daran, daß der zum zellfreien Filtrat verarbeitete Ascitestumor weitgehend auf AB-Mäusen gehalten wurde. Somit mußte es bei den Versuchstieren des AB-Stammes durch die chronische Eiweißzufuhr zu einer wesentlich stärkeren Sensibilisierung kommen.

GRAFFI und MITARBEITER nehmen für die Entstehung ihrer im Tierexperiment erzeugten Leukosen, die sie durch einmalige subcutane Injektion zellfreier Geschwulstfiltrate in neugeborene Mäuse nach etwa 6 - 8 monatiger Latenzzeit erzielen konnten, ein spezifisches leukämogenes "virusartiges Agens" an. Weiter werden von GRAFFI und MITARBEITERN die vorläufig negativen Versuchsergebnisse mit gleichartig hergestellten Filtraten aus homologen und heterologen Normalgeweben und aus heterologen Tumoren für die Hypothese einer Virusätiologie angeführt. Auch die Tatsache der Inaktivierung des Filtrats nach Erwärmung auf 65 Grad C scheint die Annahme zu stützen. Dieses "virusartige Agens" ist jedoch - offenbar infolge veränderter immunbiologischer Reaktionslage - dann völlig unwirksam, wenn diese einmalige Filtratinjektion bei erwachsenen Mäusen vorgenommen wird (GRAFFI; GEORGII). Die Auffassung von GRAFFI erfährt nun durch die eigenen Untersuchungen insofern eine Bestätigung, als durch Dauerzufuhr des leukämogenen Agens sich zwar eine extramedulläre

Myelopoese erreichen läßt, die bis zu myeloiden Bildern geht, aber mit den von GRAFFI, GEORGII erzielten echten Myelosen nichts zu tun hat. Die Filtrataufbereitung für die eigenen Versuche erfolgte zwar in Abänderung zur GRAFFI'schen Methode im Sauerstoffmilieu, doch scheint eine wesentliche Beeinträchtigung der Aktivität des angenommenen "virusartigen Agens" gegenüber dem in Stickstoffatmosphäre hergestellten Filtrat nicht zu bestehen (GEORGII).

Von BÜNGELER wurde schon früher im Kaninchenversuch die Möglichkeit aufgezeigt, durch parenterale Zufuhr von heterogenem Eiweiß das blutbildende Gewebe zu reizen und das qualitative Blutbild im Sinne einer reaktiven Leukose zu verändern. MERKEL und DONTENWILL konnten ähnliche Befunde an Mäusen erheben. PENTIMALLI erzeugte durch chronische Proteinvergiftung, besonders nach Vorbehandlung mit einer "myelotoxischen Substanz", beim Kaninchen Krankheitsbilder, die morphologisch wie echte Leukämien, vorwiegend vom lymphomonocytoiden Typ, aussahen. Diese Untersuchungen deuten darauf hin, daß sich Leukämien bzw. reaktive Leukosen auch durch unspezifische Fremdeiweißzufuhr auslösen lassen. Auch diese Erkenntnis war für die eigenen Versuche anregend.

Das hier verwendete zellfreie, aber stark eiweißhaltige (10 mg/ccm) Tumorfiltat hat also zwei ganz verschiedene Wirkungen: Bei neugeborenen Mäusen führt die einmalige subcutane Injektion nach einer gewissen Latenzzeit zu echten Myelosen. Die langdauernde parenterale Zufuhr des gleichen Stoffes bewirkt nur die von uns beschriebenen myeloiden Reaktionen, die den Befunden bei den entsprechenden Tumorträgern vergleichbar sind. Sicher handelt es sich bei den hier gefundenen Ergebnissen um reaktive Veränderungen im Sinne einer unspezifischen Eiweißintoxikation, die über eine anfängliche Stimulierung der Erythropoese in der Milz und einer allgemeinen mesenchymalen Aktivierung schließlich zum Auftreten von extramedullären myeloischen Blutbildungsherden führt, die unter Umständen reversibel sein können. Diese myeloiden Reaktionen sind gut abgrenzbar von echten Myelosen, deren Auslösung bei erwachsenen Mäusen auch durch noch so lange Filtratbehandlung nicht gelingt.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wird über Versuche an insgesamt 59 weißen Mäusen berichtet, die über lange Zeit (bis zu 135 Tagen) mit dem zellfreien Tumorfiltrat des in Ascitesform wachsenden transplantablen Mäusesarkoms Sa I (Landschütz) behandelt wurden. Versuchsergebnisse liegen von zwei verschiedenen Mäusestämmen vor. Bei den Agnes-Bluhm-Tieren waren nach einer mittleren Versuchsdauer von etwa 60 - 80 Tagen in der Mehrzahl der Fälle myeloide Reaktionen, vorwiegend in Leber und Milz, nachweisbar, die gleichzeitig mit einer graduell unterschiedlichen Amyloidose dieser Organe verbunden waren. Demgegenüber traten extramedulläre myeloische Blutbildung und Amyloidose bei den Rockefeller-Mäusen zu Gunsten einer starken Erythropoese in der Milz sowie einer allgemeinen mesenchymalen Zellaktivierung zurück. Die myeloiden Reaktionen werden auf eine weitgehend unspezifische Eiweißintoxikation zurückgeführt. Auf ähnliche Versuchsergebnisse bei tumortragenden Mäusen sowie auf wesentliche Unterschiede gegenüber echten myeloischen Leukämien wird hingewiesen.

LITERATURVERZEICHNIS

- Batemann, I.C.: Leukemoid reactions to transplanted mouse tumors.
J.Nat.Cancer Inst. 11, 671 (1951).
- Bielka, H., Graffi, A. und Fey, F.: Leukämien bei der Maus nach Injektion von homologen Geschwulstfiltraten.
Naturwiss. 42, 399 (1955).
- Bielka, H., Fey, F. und Graffi, A.: Über mögliche Eigenschaftsänderungen eines onkogenen Agens nach zellfreier Passage.
Naturwiss. 42, 563 (1955).
- Bielka, H., Fey, F., Krischke, W. und Graffi, A.: Über die Abhängigkeit der Leukämiehäufigkeit vom Alter der Tiere zur Zeit der Injektion zellfreier Tumorfiltate.
Naturwiss. 42, 563 (1955).
- Büngeler, W.: Die Wirkung der parenteralen Eiweißzufuhr auf das qualitative Blutbild des Kaninchens.
Frankf. Z. Path. 34, 350 (1926).
- Ebbenhorst Tengbergen van, W.J.P.R. and Mühlbock, O.: Disorders of the Blood in Mice Bearing Spontaneous or Transplanted Tumours.
Brit. J. Cancer 12 (1958).
- Fey, F., Bielka, H. und Graffi, A.: Weitere Untersuchungen über das Auftreten von Mäuseleukämien nach Injektion von Tumorfiltraten.
Naturwiss. 42, 160 (1955).

- Fey, F., Graffi, A. und Bielka, H.:
Versuche zur Klärung des Mechanismus
der Leukämiebildung nach Injektion von
zellfreien Tumorfiltraten.
Naturwiss. 42, 421 (1955).
- Fey, F.:
Untersuchungen zur Pathogenese der durch
zellfreie Tumorfiltrate erzeugten Leukämien
der Maus.
Naturwiss. 44, 541 (1957).
- Friend, C.:
Leukemia of adult Mice caused by a trans-
missible Agent.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 68, 522 (1957).
- Friend, C.:
Cell-free transmission in adult Swiss mice
of a disease having the character of a
leukemia.
J.Exper.Med. 105, 307 (1957).
- Georgii, A.:
Die Sauerstoffempfindlichkeit des Agens
der experimentellen Mäuseleukämie.
Naturwiss. 45, 342 (1958).
- Georgii, A.:
Morphologische Befunde bei der experi-
mentellen Filtrationsleukämie der Maus.
Naturwiss. 45, 444 (1958).
- Georgii, A.:
Leukämie und leukämoide Reaktion im
Experiment.
Verh.dtsch.Ges.Path. 1959 (im Druck).
- Gimmy, J., Krischke, W. und Graffi, A.:
Über die leukämieerzeugende Wirkung
zellfreier Tumorfiltrate nach Injektion in
erwachsene Mäuse.
Naturwiss. 43, 305 (1956)

- Graffi, A., Bielka, H., Fey, F., Scharsach, F. und Weiss, R.:
Gehäuftes Auftreten von Leukämien nach
Injektion von Sarkomfiltraten.
Naturwiss. 41, 503 (1954).
- Graffi, A. und Fey, F. (Teilerg. Diss. Fey):
Untersuchungen über die Antigeneigen-
schaften des leukämieerzeugenden Fak-
tors aus dem Mäusetumor Sa I.
Naturwiss. 42, 652 (1955).
- Graffi, A., Fey, F., Bielka, H., Heine, U. und Hoffmann, F.:
Weitere Untersuchungen zur Charakteri-
sierung des leukämieerzeugenden Agens
aus Mäusetumoren.
Naturwiss. 43, 63 (1956).
- Graffi, A., Bielka, H. und Fey, F.:
Leukämieerzeugung durch ein filtrierba-
res Agens aus malignen Tumoren.
Acta haemat. 15, 145 (1956).
- Graffi, A., Fey, F. und Bielka, H.:
Experimentelle Leukämieerzeugung durch
zellfreie Geschwulstfiltrate.
Klin. Wschr. 34, 15 (1956).
- Graffi, A., Krischke, W., Sydow, G. und Venker, L.:
Versuche zur Anreicherung des filtrier-
baren leukämogenen Agens aus Mäuse-
tumoren.
Naturwiss. 44, 284 (1957).
- Graffi, A. und Gimmy, J.:
Erzeugung von Leukosen bei der Ratte
durch ein leukämogenes Agens der Maus.
Naturwiss. 44, 518 (1957).

- Graffi, A., Fey, F., Hoffmann, F. und Krischke, W.:
Inaktivierung des leukämieerzeugenden
filtrierbaren Agens aus Mäusetumoren
durch heterologe Immunseren.
Klin. Wschr. 35, 465 (1957).
- Gross, L.:
Susceptibility of Suckling-Infant, and
Resistance of Adult, Mice of the C3H
and of the C57 Lines to Inoculation with
Ak Leukemia.
Cancer 3, 1073 (1950).
- Gross, L.:
"Spontaneous" Leukemia Developing in
C3H Mice following Inoculation, In In-
fancy, with Ak-Leukemic Extracts, or Ak-
Embryos. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.
76, 27 (1951).
- Gross, L.:
Pathogenic Properties, and "Vertical"
Transmission of the Mouse Leukemia
Agent.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 78, 342
(1951).
- Gross, L.:
Mouse Leukemia.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 54, 1184 (1952).
- Gross, L.:
Biological Properties of the Mouse Leuke-
mia Agent.
Cancer 6, 153 (1953).
- Gross, L.:
Transmission of Ak Leukemic Agent into
Newborn Mice of the C57 BR/cd Inbred
Line.
Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 86, 734
(1954).
- Gross, L.:
Is Leukemia Caused by a Transmissible
Virus ?
A Working Hypothesis.
Blood 9, 557 (1954).

- Gross, L.: Viral (Egg-Borne) Etiology of Mouse Leukemia.
Filtered Extracts from Leukemic C 58 Mice, Causing Leukemia (or Parotid Tumors) Following Inoculation into New-born C 57 Brown, or C 3 H Mice.
Cancer 9, 778. (1956).
- Gross, L.: Studies on the Nature and Biological Properties of a Transmissible Agent Causing Leukemia Following Inoculation into New-born Mice.
Ann. N.Y.Acad.Sci. 68, 501 (1957).
- Gross, L.: High Susceptibility of 1 to 14 Days Old C 3 H Mice to "Passage A" Leukemic Filtrates.
Proc.Soc.Exper. Biol. & Med. 97, 300 (1958).
- Gross, L.: Viral Etiology of "Spontaneous" Mouse Leukemia.
A Review.
Cancer Res. 18, 371 (1958)
- Heine, U., Graffi, A., Helmcke, J.G. und Randt, A.: Virusartige Partikeln in zellfrei übertragenen Mäuseleukämien.
Naturwiss. 44, 449 (1957).
- Korpassy, B.: Ber.m.Abt. Ungar.Akad.Wiss. 4, 383 (1953)
- Krischke, W., Graffi, A. und Heyer, E.: Untersuchungen über die Ansprechbarkeit genetisch verschiedener Mäusestämme auf zellfreie Filtrate maligner Tumoren.
Naturwiss. 43, 332 (1956).

- Kuczynski, M.H.: Edwin Goldmanns Untersuchungen über zelluläre Vorgänge im Gefolge des Verdauungsprozesses auf Grund nachgelassener Präparate dargestellt und durch neue Versuche ergänzt.
Virchows Arch. 239, 185 (1922).
- Kühl, I.: Untersuchungen des Blutes von Tumormäusen.
Arch. Geschwulstforsch. 9, 293 (1956).
- Lapis, K.: Lymphknotenveränderungen bei experimentellen Geschwülsten.
Beitr. Path. Anat. 118, 143 (1957).
- Letterer, E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids.
Beitr. Path. Anat. 75, 486 (1926).
- Letterer, E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids.
Virchows Arch. 293, 34 (1934).
- Letterer, E.: Untersuchungen über den Einfluß verschiedenartiger Ernährung auf die experimentelle Amyloidose.
Virchows Arch. 317, 1 (1949).
- Letterer, E.: Die Amyloidose im Lichte neuer Forschungsmethoden.
Dtsch. Med. Wschr. 15 (1950).
- Lewis, M.R., Rask-Nielsen, H.C. and Rask-Nielsen, R.: Transplantable Lymphosarcoma in Mice.
Amer. J. Cancer 34, 399 (1938).
- Masshoff, W. und Rieckert, P.: Vergleichende Cyto- und Histologie am leistungsgesteigerten Lymphknoten.
Frankf. Z. Path. 65, 43 (1954).

- Merkel, H. und Dontenwill, W.:
Die Wirkung chronischer parenteraler Eiweisszufuhr auf Blut und blutbildendes Gewebe.
Frankf.Z.Path. 65, 323 (1954).
- Mühlbock, O.:
s.u.Ebbenhorst Tengbergen van, W.J.P.R.
- Parsons, L.D.:
Blood changes in mice bearing experimental sarcomas.
J.Path.Bact. 43, 1 (1936).
- Pentimalli, F.:
Versuche zur experimentellen Erzeugung der Leukämien.
Verh.dtsch.Ges.Path. 37 (1954).
- Richardson, H.L. und Borsos-Nachtnebel, E.:
Study of liver tumor development and histologic changes in other organs in rats fed a zodye.
Cancer Res. 11, 398 (1951).
- Scharsach, F.:
Zur ätiologischen Problematik der Leukämien speziell auf Grund neuerer Ergebnisse der experimentellen Forschung.
Münch.med.Wschr. 98, 535 (1956).
- Schmidt, F.:
Über Transplantationsversuche mit experimentellen Filtratleukämien und spontanen Leukosen bei AB-Mäusen.
Naturwiss. 45, 137 (1958).
- Schmidt, F. und Lohmann, K.:
Über die Leukämiehäufigkeit nach Injektion von Normalgewebsfiltraten.
Naturwiss. 44, 185 (1957).
- Schmidt, M.B.:
Der Eisenstoffwechsel nach Milzausschaltung.
Verh. dtsch. Ges. Path. 17, 156 (1914).

- Schoolman, H.M., Spurrier, W., Schwartz, S.O. and Szanto, P.B.:
 Studies in Leukemia.
 The Induction of Leukemia in Swiss Mice
 by Means of Cell-free Filtrates of Leu-
 kemic Mouse Brain.
 Blood 12, 694 (1957).
- Schwartz, S.O., Schoolman, H.M. and Szanto, P.B.:
 Studies in Leukemia.
 The Acceleration of the Development
 of AKR Lymphoma by Means of Cell-
 free Filtrates.
 Cancer Res. 16, 559 (1956).
- Schwartz, S.O., Schoolman, H.M., Szanto, P.B. and Spurrier, W.:
 Studies in Leukemia.
 The Induction in Leukemia in AKR Mice
 by Means of Cell-free Brain Filtrates
 of Humans who died of Leukemia.
 Cancer Res. 3, 218 (1957).
- Schwartz, S.O. : s.a.u. Schoolman, H.M.
- Stewart, S.E.: Leukemia in Mice Produced by a Fil-
 terable Agent Present in AKR Leukemic
 Tissues, with Notes on a Sarcoma Produ-
 ced by the Same Agent.
 Anat. Rec. 117, 532 (1953).
- Stewart, S. E.: Neoplasms in Mice Inoculated with Cell-
 free Extracts or Filtrates of Leukemic
 Mouse Tissues.
 Leukemia in Hybrid Mice Produced by
 Cell-free Filtrates.
 J.Nat. Cancer Inst. 16, 41 (1955)

L E B E N S L A U F

Am 13. Juni 1933 wurde ich als zweiter Sohn des damaligen Regierungsrates Dr. Friedrich Zagel und seiner Ehefrau Hermine, geb. Raffalt, in Coburg geboren und evangelisch-lutherisch getauft. Nachdem mein Vater im Januar 1937 nach Schwabach/Nbg. versetzt worden war, trat ich im April 1939 in die dortige Volksschule ein. In Passau, wohin mein Vater Anfang 1942 berufen wurde, schloß ich meine Volksschulzeit ab und trat im September 1943 in das Humanistische Gymnasium ein. Nach Versetzung meines Vaters nach Regensburg wechselte ich im Januar 1951 in das dortige Alte Gymnasium über und legte im Juni 1952 die Reifeprüfung ab.

Im WS 1952/53 nahm ich das Studium der Medizin in Erlangen auf. Nach fünf vorklinischen Semestern unterzog ich mich dort der ärztlichen Vorprüfung (Physikum). Im SS 1955 studierte ich in Heidelberg, im WS 1955/56 in Innsbruck. In München führte ich mein Studium zu Ende und bestand nach insgesamt elf vorgeschriebenen Semestern im Mai 1958 das Medizinische Staatsexamen. Seit dem 1. Juli 1958 bin ich als Medizinalassistent am Pathologischen Institut der Universität München tätig, wo ich auch meine Dissertation anfertigte.

